INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°18

BUSCA REALIZADA EM 28 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

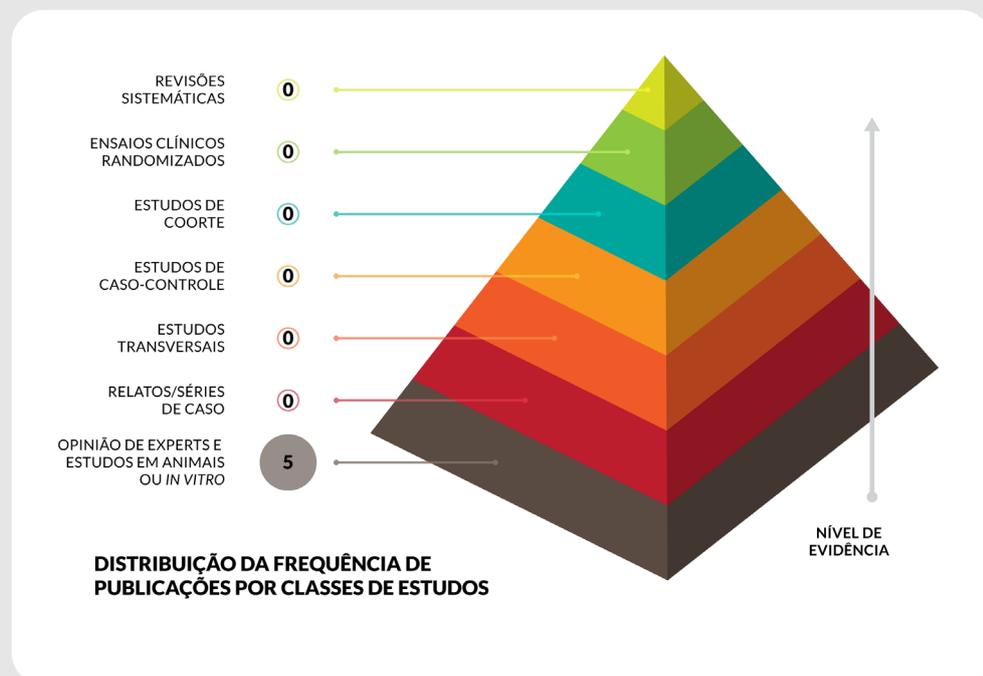
OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 5 ARTIGOS E 41 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR, FAVIPIRAVIR, LOPINAVIR/RITONAVIR, TOCILIZUMAB, PLASMA CONVALESCENTE E IMUNOGLOBULINAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Nessa revisão narrativa, os autores procuraram atualizar as informações disponíveis na literatura científica a respeito dos principais tratamentos em investigação contra a COVID-19. Foram incluídos na revisão artigos sobre ensaios clínicos e relatos de casos com os seguintes fármacos/ terapias: cloroquina, hidroxicloroquina, remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, tocilizumab, plasma convalescente e imunoglobulinas. Essa revisão traz ainda uma atualização sobre os ensaios clínicos em andamento com esses fármacos, extraídos das bases do *ClinicalTrials.gov* e do *Chinese Clinical Trial Registry* (até 14/04/2020). Os autores destacam que, atualmente, nenhum tratamento comprovado está disponível para a pandemia de COVID-19, e que, apesar do grande número de artigos publicados, ainda são poucos os dados de estudos mais robustos. A maioria dos trabalhos publicados são sobre estudos observacionais abertos, relatos e séries de casos, com baixo poder de evidência. Ressaltam ainda que os medicamentos testados se baseiam em suas atividades *in vitro* contra SARS-COV-2, ou em alguma experiência clínica anterior, porém, com outras doenças por outros coronavírus (SARS e MERS). Por fim, os autores destacam a importância da conclusão de ensaios clínicos randomizados mais robustos, e esperam que os primeiros resultados desses ensaios com alguns desses fármacos estejam disponíveis até o final de junho de 2020.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. O artigo traz um bom resumo dos principais trabalhos já publicados acerca dos tratamentos mais predominantes sob investigação clínica. Os autores apresentam os resultados em forma de tabelas claras e bem organizadas, e o artigo apresenta ainda uma vasta lista de referências bibliográficas. Contudo, poucos detalhes sobre a metodologia das buscas e seleção dos artigos foram fornecidos. Observa-se que os autores só utilizaram uma base de dados para as buscas dos estudos (PubMed), e selecionaram textos apenas em língua inglesa, o que pode ter limitado os resultados dessa revisão.

GLICIRRIZINA

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Nesta breve revisão, os autores discutem um possível tratamento da COVID-19 pela glicirrizina, baseado em resultados promissores *in vitro* para inibição de SARS-CoV. Suas funções biológicas e efeitos farmacológicos são regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias, inibição do acúmulo de espécies reativas de oxigênio, inibição seletiva da trombina, capacidade de reduzir a hiperprodução de exsudatos das vias aéreas, produção endógena de interferon, o que auxilia na inibição viral e, baseado em ensaios e modelagem *in silico*, tem a capacidade de interagir com a ECA2, inibindo a entrada do SARS-CoV-2.

Baseados nessas informações, os autores recomendam que glicirrizina e seus derivados sejam testados como proposta terapêutica para a COVID-19. Chamam a atenção, contudo, sobre os efeitos colaterais do uso deste medicamento em idosos, pacientes com doenças cardíacas e hipertensos.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Apesar de os autores defenderem o uso da glicirrizina, baseiam seus achados em estudos *in vitro* com SARS-CoV e modelagem *in silico*, sendo necessário o desenvolvimento de estudos clínicos para averiguar a eficácia da droga na COVID-19.

INIBIDORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOSTENINA E IBUPROFENO

REVISÃO NARRATIVA \ *HOLANDA*

O artigo discorre sobre a utilização de inibidores do sistema renina-angiostenina e ibuprofeno em casos de dor de cabeça e enxaqueca em acometidos por COVID-19. A questão levantada é que esses medicamentos induzem a expressão da enzima conversora da angiostenina 2 (ECA2), molécula que supostamente facilita a entrada de SARS-CoV-2 nas células humanas. Por esta razão, há intensa discussão na literatura científica se os medicamentos devem ser continuados em acometidos por COVID-19. Os autores argumentam que não há evidências suficientes indicando que o aumento da regulação de ECA2 realmente facilita a entrada do vírus nas células, especialmente em doses moderadas de inibidores. Além disso, sustentam que a suspensão de bloqueadores do sistema renina-angiostenina representa riscos cardiovasculares para pacientes com enxaqueca similares aos riscos para pacientes hipertensivos. Esse mesmo entendimento se estende ao uso de ibuprofeno, pois os autores afirmam haver pouca evidência sobre a relação do medicamento e aumento de infecção por SARS-CoV-2. Contudo, de maneira prudente, recomendam o uso de acetaminofeno como primeira opção de analgésico. Neste contexto, os autores afirmam não haver razões para alteração na prescrição dos fármacos e que esta posição é apoiada por diversas sociedades médicas e Organização Mundial de Saúde.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Neste artigo, os autores fazem um revisão resumida dos achados científicos. Parece não haver um critério claro para inclusão de estudos sobre o tema e potencialmente outras evidências científicas não foram contempladas.

HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR, OSELTAMIVIR, LOPINAVIR, RITONAVIR E RIBAVIRINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

O estudo informa que na Índia, vários medicamentos têm sido reposicionados para tratamento da COVID-19 (uso *off-label* ou investigacional). Alguns deles aparentemente têm sido eficazes, uma vez que a taxa de mortalidade na Índia é baixa (0,02 mortes / 1 milhão de pessoas) em comparação com a Itália (178 mortes / 1 milhão de pessoas). O autor menciona que as principais drogas para uso *off-label* são hidroxicloroquina, remdesivir, oseltamivir, lopinavir, ritonavir e ribavirin. Também são mencionados o mecanismo de ação de outros medicamentos, como a teicoplanina, oritavancin, dalbavancin, telavancin, azitromicina + hidroxicloroquina, favipiravir, baricitinibe, clorpromazina, nitazoxanida, hidroxicloroquina + nitazoxanida, tocilizumabe e vitamina C. Estes tratamentos são enfatizados por suas atividades *in vitro* e *in vivo*, conforme resultados de alguns estudos já realizados. O autor conclui que, apesar dos efeitos adversos, o uso de medicações *off-label* deve ser explorado para poupar vidas dos indivíduos afetados. Todos os medicamentos incluídos no artigo são apontados pelo autor como candidatos em potencial para tratar pacientes da COVID 19, se dados *in vivo* demonstrarem sua eficácia, e recomenda que os dados preliminares *in vitro* devem ser reavaliados, além de recomendar mais estudos clínicos.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Neste artigo, o autor explora a hipótese de que a baixa letalidade da COVID-19 na Índia se deve ao emprego de tratamentos *off-label*, e evidências são reunidas para validar essa hipótese. Não foram explorados os efeitos adversos das terapias mencionadas no artigo, apenas seu mecanismo de ação, que por vezes foi descrito em comparação com outros coronavírus ou outras doenças virais, não necessariamente contra SARS-CoV-2.

TOCILIZUMABE

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

A tempestade de citocinas é uma das principais causas para o agravamento da COVID-19 e a interleucina-6 (IL-6) é uma das principais citocinas envolvidas. Tocilizumabe, antagonista do receptor de IL-6, vem sendo apontado como um dos possíveis tratamentos para a COVID-19. O tratamento com tocilizumabe foi avaliado em um estudo com 14 pacientes diagnosticados com COVID-19. Nove pacientes se apresentavam em estado grave e outros dois em estado crítico. Além disso, todos os 14 pacientes apresentavam lesões difusas nos pulmões e 11 tinham febre persistente. Com o início do tratamento, a temperatura corporal dos 11 pacientes voltou ao normal dentro de 24 horas. A tomografia computadorizada mostrou melhora das lesões pulmonares em 4 pacientes. Além disso, a função respiratória e o índice de oxigenação foram aprimorados em diferentes graus em todos os pacientes. Um pequeno estudo clínico em dois hospitais chineses com 20 pacientes com COVID-19 grave ou crítica tiveram tocilizumabe adicionado à terapia de rotina. Em poucos dias, febre, insuficiência

respiratória e lesões pulmonares melhoraram consideravelmente na maioria dos pacientes. Dezenove pacientes receberam alta em média 13,5 dias após o início do tratamento com tocilizumabe. Neste estudo, não foi observado efeitos adversos. Apesar desses resultados, vários efeitos adversos (risco de infecção grave, neutropenia, trombocitopenia e danos hepáticos) são relatados em estudos clínicos controlados e randomizados para outras enfermidades. Faz-se necessário monitoramento desses efeitos durante a terapia com tocilizumabe em pacientes com COVID-19.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores não demonstram como os artigos foram selecionados, no entanto, percebe-se que uma ampla pesquisa foi realizada e as referências utilizadas foram bem detalhadas. Além disso, os autores abordam de maneira imparcial os pontos fortes e os pontos fracos da terapia com tocilizumabe.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. **Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results**. Le Infezioni in Medicina, n. 2, 198-211, 2020
2. LuoLiu P, Li J. **Pharmacologic perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19**. Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr 23:105995. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105995
3. MaassenVanDenBrink A, Vries T De, Danser AHJD. **Headache medication and the COVID-19 pandemic**. J Headache Pain. 2020;21(38):1–4. Availabel in doi.org/10.1186/s10194-020-01106-5
4. Pawar A Y. **Combating Devastating COVID -19 by Drug Repurposing**. International Journal of Antimicrobial Agents, m5G;April 20, 2020;17:13. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105984
5. Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. **Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia**. Clinical Drug Investigation. Apr 2020. Doi: https://doi.org/10.1007/s40261-020-00917-3
6. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (29 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 28/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04363866/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ainda não recrutando	27/04/2020	Oregon Health and Science University; OHSU Knight Cancer Institute
2	NCT04364022/ Suíça	Antimalárico; Antivirais	Hidroxicloroquina	Lopinavir/ritonavir	Recrutando	27/04/2020	Calmy Alexandra; University Hospital, Geneva
3	NCT04364815/ Filipinas	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ainda não recrutando	28/04/2020	University of the Philippines
4	NCT04363203/ EUA	Antimalárico; Antibióticos sistêmicos simples	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Ainda não recrutando	27/04/2020	Salomeh Keyhani MD; San Francisco VA Health Care System
5	NCT04365231/ França	Antimalárico; Antibióticos sistêmicos simples	Hidroxicloroquina + azitromicina (somente grávidas)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	28/04/2020	Hospital St. Joseph, Marseille, France
6	NCT04363060/ França	Antibióticos sistêmicos simples	Azitromicina + Amoxicilina/ Clavulanato	Amoxicilina/ Clavulanato	Ainda não recrutando	27/04/2020	Nantes University Hospital
7	NCT04363827/ Itália	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Sem intervenção	Ainda não recrutando	27/04/2020	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori; University of Bologna
8	NCT04363450/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	27/04/2020	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans; Lafayette General Medical Center; University of Louisiana Lafayette

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 28/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
9	NCT04365582/ França	Antimalárico; Antibióticos sistêmicos simples; Antivirais	Azitromicina; Hidroxicloroquina; Lopinavir/Ritonavir	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	28/04/2020	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph
10	NCT04363346/ EUA	Terapia celular	FT516 em escalonamento de dose	Sem comparador	Ainda não recrutando	27/04/2020	Masonic Cancer Center, University of Minnesota
11	NCT04365257/ EUA	Anti-hipertensivo	Prazosin	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	28/04/2020	Johns Hopkins University; Fast Grants
12	NCT04363372/ Reino Unido	Imunomodulador	MRx-4DP0004	Placebo	Ainda não recrutando	27/04/2020	4D pharma plc
13	NCT04362813/ País não declarado	Imunomodulador	Canakinumab (inibidor de IL-1beta)	Placebo	Ainda não recrutando	27/04/2020	Novartis Pharmaceuticals; Novartis
14	NCT04365699/ EUA	Medicamentos para cardiomiopatia	AT-001	Sem comparador	Recrutando	28/04/2020	NYU Langone Health
15	NCT04366115/ EUA	Antineoplásico	AVM0703 + Hidrocortisona	Placebo + hidrocortisona	Ainda não recrutando	28/04/2020	AVM Biotechnology LLC; Medpace, Inc.
16	NCT04366050/ EUA	Anti-hipertensivo	Ramipril	Placebo	Ainda não recrutando	28/04/2020	University of California, San Diego; Pfizer
17	NCT04363216/ EUA	Nutriente	Ácido ascórbico	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	27/04/2020	Thomas Jefferson University
18	NCT04363814/ Espanha	Produto biológico	BACTEK-R (preparação bacteriana que contém uma mistura de bactérias Gram + e Gram- inativadas)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	27/04/2020	Inmunotek S.L.; BioClever 2005 S.L.
19	NCT04366245/ Espanha	Imunoterapia	Plasma hiperimune	Hidroxicloroquina + Azitromicina; Lopinavir/ritonavir + Interferon β-1b + Hidroxicloroquina	Recrutando	28/04/2020	Andalusian Network for Design and Translation of Advanced Therapies

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 28/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
20	NCT04365127/ EUA	Terapia hormonal	Progesterona	Tratamento padrão	Recrutando	28/04/2020	Sara Ghandehari; IBSA Institut Biochimique AS; Cedars-Sinai Medical Center
21	NCT04366180/ Espanha	Suplemento de dieta	Probióticos	Placebo	Recrutando	28/04/2020	Biosearch S.A.
22	NCT04363736/ Suíça	Imunomodulador	Tocilizumabe em escalonamento de doses	Sem comparador	Ainda não recrutando	27/04/2020	Hoffmann-La Roche
23	NCT04363853/ México	Imunomodulador	Tocilizumabe	Sem comparador	Recrutando	27/04/2020	Instituto Nacional de Cancerologia de Mexico; Roche Pharma AG
24	NCT04366232/ França	Antirreumático	Anakinra sozinho ou Anakinra + Ruxolitinib	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	28/04/2020	Centre Hospitalier Intercommunal de Toulon La Seyne sur Mer; Hospital d'instruction des arm√©es Sainte-Anne; Assistance Publique Hopitaux De Marseille
25	NCT04364763	Medicamento para doença renal crônica	Stannous protoporphyrin (90mg)	Placebo	Ainda não recrutando	28/04/2020	Renibus Therapuetics, Inc.
26	NCT04366323/ Espanha	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais derivadas do tecido adiposo	Sem comparador	Ainda não recrutando	28/04/2020	Andalusian Network for Design and Translation of Advanced Therapies

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 28/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
27	NCT04364893/ Brasil	Anti-hipertensivo	Manutenção de bloqueadores dos receptores da angiotensina e inibidores da enzima de conversão da angiotensina	Suspenção de bloqueadores dos receptores da angiotensina e inibidores da enzima de conversão da angiotensina	Recrutando	28/04/2020	D'Or Institute for Research and Education; Brazilian Clinical Research Institute
28	NCT04365153/ EUA	Imunomodulador	Canakinumab	Placebo	Recrutando	28/04/2020	The Cleveland Clinic
29	NCT04366063/ Irã	Terapia celular	Células-Tronco Mesenquimais (MSC)	Tratamento padrão	Recrutando	28/04/2020	Royan Institute; Tehran University of Medical Sciences; Shahid Beheshti University of Medical Sciences
30	NCT04364737/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Placebo	Recrutando	28/04/2020	Albert Einstein College of Medicine; New York University
31	NCT04364009/ França	Antirreumático	Anakinra	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	27/04/2020	University Hospital, Tours; INSERM CIC-P 1415, University Hospital Center of Tours; Swedish Orphan Biovitrum (SOBI)
32	NCT04365517/ Itália	Antidiabético	Sitagliptin	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	28/04/2020	University of Milan
33	NCT04365985/ EUA	Antagonista de receptor opióide; Antagonistas dos receptores NMDA	Naltrexone; Ketamine	Placebo	Ainda não recrutando	28/04/2020	William Beaumont Hospitals

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 28/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
34	NCT04366089/ Itália	Terapia adjuvante	Terapia com oxigênio-ozônio; suplementação com probióticos; Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Recrutando	28/04/2020	Roberto Poscia MD, PhD; Azienda Policlinico Umberto I
35	NCT04366271/ Espanha	Terapia celular	Células mesenquimais	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	28/04/2020	Hospital Infantil Universitario Ni√±o Jes√∫s, Madrid, Spain; Apices Soluciones S.L.
36	NCT04365101/ EUA	Terapia celular	CYNK-001 (células CD56 + / CD3- NK expandidas a partir de células CD34 + da placenta humana)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	28/04/2020	Celularity Incorporated; IDRI; Lung Biotechnology PBC
37	NCT04365439/ Itália	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	28/04/2020	Enos Bernasconi; Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona
38	NCT04363437/ EUA	Antigotoso	Colchicina	Tratamento padrão	Recrutando	27/04/2020	Maimonides Medical Center
39	NCT04365309/ China	Antiagregante plaquetário	Aspirina 100mg	Tratamento padrão	Inscrição por convite	28/04/2020	Xijing Hospital
40	NCT04363840/ EUA	Antiagregante plaquetário; Suplemento de dieta	Aspirina + Vitamina D	Aspirina	Ainda não recrutando	27/04/2020	Louisiana State University Health Sciences Center in New Orleans
41	NCT04363502/ EUA	Imunomodulador	Clazakizumab	Placebo	Ainda não recrutando	27/04/2020	Johns Hopkins University

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti- HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais-PUCMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas- UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972